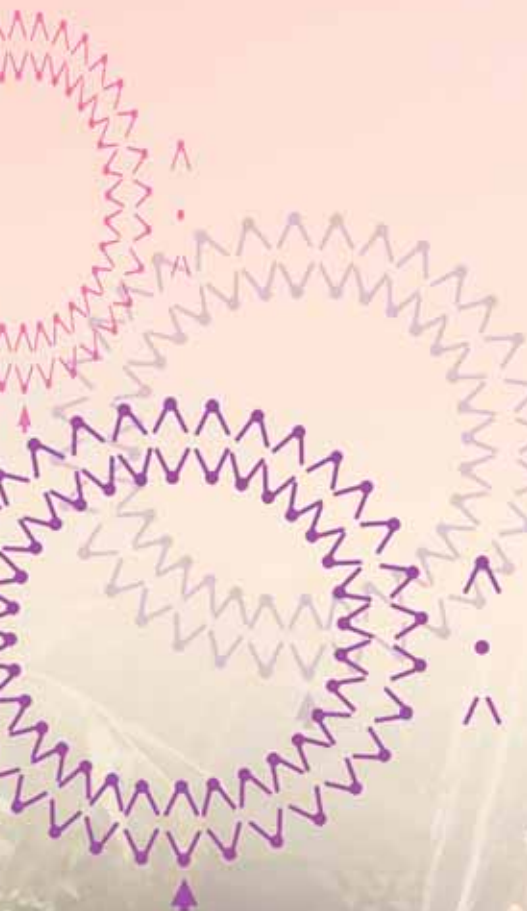


專題報導 | 皮膚深度之旅

不用打針 經皮輸藥

皮膚是人體最大的器官，
若能善用皮膚做為藥物進入人體的媒介，
必定可以獲致許多好處。

■ 方嘉佑



藥物進入人體的途徑很多，口服是目前最為大家接受且方便的方式。除此之外，靜脈或肌肉注射具有快速達到療效的優點，而眼睛及直腸等器官也提供了藥物不同投與途徑的選擇。皮膚是人體最大的器官，我們整個身體從上到下幾乎都被皮膚所覆蓋，若能善用皮膚做為藥物進入人體的媒介，必定可以獲致許多好處。

以目的而言，藥物進入皮膚後可分為局部作用及全身性作用。前者是指藥物經皮膚吸收後，停留在皮膚、肌肉或關節等局部組織以發揮治療效果，這類藥品包括治酸痛藥膏及皮膚病的外用製劑。另外如肌膚保養品，其有效成分的作用也屬於這一類。

至於藥物經皮膚穿透而達到全身性療效，則是比較新的技術。它的原理是藥物進入皮膚後被接近表皮的末梢微血管所吸收，而進入全身循環系統。這一方式近來已在臨床上應用的，有尼古丁戒菸貼片、避孕貼片、嗎啡類止痛貼片等。

皮膚結構

人體皮膚的結構主要是由表皮、真皮及皮下組織3個部分所組成，而表皮層的最外層被角質層所覆蓋，這是非常重要的保護屏障，但也是藥物穿透皮膚時最大的障礙。整體來說，角質層屬於疏水性且帶負電荷，因此對水溶性藥物的經皮穿透造成很大的阻礙，這是發展經皮輸藥系統的一個相當大的挑戰。

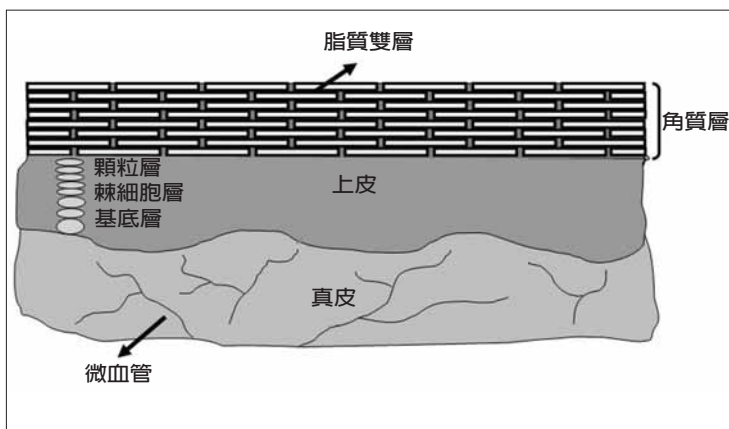
表皮層主要由基底層、棘細胞層、顆粒層和角質層等4層層狀細胞所組成。其中角質層是由角質細胞及脂質雙層所組成的，它是類似磚牆的構造，其中磚塊就是角質細胞，而環繞磚塊的水泥部分則是脂質雙層。一般而言，人的角質層由十幾層角質細胞所構成，扮演著十分重要的角色，除了做為皮膚最表面的屏障保護層外，還具有防止體內水分流失的特性。

真皮層則是非層狀的細胞，由膠狀物質組成，它的功能與皮膚的彈性有關。皮下脂肪組織層則由結締組織所構成，主要的功能是儲存脂肪。



基本上肌膚化妝保養品的有效成分，經皮膚吸收的原理及機制和一般藥物並無不同。

藥物經皮膚穿透而達到全身性療效，是比較新的技術。它的原理是藥物進入皮膚後被末梢微血管所吸收，而進入全身循環系統。這一方式近來已在臨床上應用的，有戒菸貼片、避孕貼片、止痛貼片等。



皮膚的剖面構造圖

經皮輸藥系統

所謂的經皮輸藥系統 (TDDS) 是把適當劑型的藥物，藉由局部投與的方式，控制藥物持續輸送至皮膚，甚至釋放到全身血液循環。它以下的優勢：(1) 藥物能在投與處發揮最大療效，而大幅降低不需要部位的劑量及副作用；(2) 藥物不會因經過腸胃道、肝臟等器官而導致分解或降低藥效；(3) 不會像針劑注射般造成疼痛感；(4) 為罹患特殊疾病而不適宜以口服方式服藥的病人帶來便利；(5) 能有效地維持一定的給藥速率，而不像傳統口服或注射劑型一次給予所有的劑量。

一位正常成年人的皮膚總面積大約是 1.7 平方公尺，而微血管的血流量約占全身血流量的三分之一，因此經皮輸藥系統是一種極富潛力的給藥途徑。

不同人種甚至同一人種，不同個體間的皮膚差異很大。



藥物穿透皮膚的途徑有下列幾種方式。一是直接穿透角質層的蛋白質-脂質基質，或經由角質細胞間隙的脂質雙層穿透，這是藥物穿透皮膚的主要途徑。另一方式則是通過皮膚附屬器，即毛囊、皮脂腺和汗腺。這種途徑的穿透速率較前者快，大分子及親水性藥物或離子形態的藥物，都以穿透皮膚附屬器為重要途徑。但由於汗腺、毛囊及皮脂腺僅占皮膚總面積的 0.1%，因此藥物的穿透還是以前者為主。

實際上開發一個經皮吸收劑型的藥物，必須克服一些瓶頸，例如處方對皮膚所造成的刺激及過敏性、影響穿透難易性的藥物分子大小及親脂性質等。

影響經皮吸收的因素

影響藥物經由皮膚投與的因素很多，了解這些因素的影響便可以控制藥物的穿透速率。以藥物本身而言，由於角質層的結構非常緻密，因此若分子量大於 500 以上則不易穿透。另外由於脂質雙層是重要的藥物穿透路徑，親油性的非離子態的藥物原則上比親水性離子態的更容易穿透皮膚。一般而言，藥物在載體如軟膏及貼片中的濃度越高，則穿透皮膚的能力也越強，但因為皮膚的空間有限，若藥物在皮膚內已呈飽和狀態，則濃度再高也無法提升穿透速率。

任何藥物或保養品的有效成分，必須與載體結合後才能有效地被皮膚吸收，現今可做為經皮吸收載體的形式非常多，液態的有乳液及油液，也有半固體型式的乳霜、凝膠及石蠟，而固體型式的代表則是貼片或貼布。

另外載體本身也會影響藥物的皮膚穿透性質，如藥物在載體內的總溶解度，而載體的酸鹼度更會影響藥物離子態及非離子態的比例。至於載體本身的黏稠度愈高，藥物的擴散及穿透會更不容易，當然半固體載體的黏稠度太高也會造成使用者的不適。

皮膚本身的生理狀態也會改變藥物的穿透



圖：王維林攝

兒童的皮膚較成人薄，角質化程度也較低，角質層含水量也高，因此皮膚的穿透能力比成人高。

速率，如皮表溫度大約是攝氏32度，若溫度升高則藥物穿透能力也會增強，增加皮表血管的擴張也會達到這種效果。兒童的皮膚較成人薄，角質化程度也較低，角質層含水量也高，因此皮膚的穿透能力比成人高。即使是同一個人，身體不同部位也會顯現出不同的吸收能力，基本上腹部及臉部的穿透能力較佳，其次是前臂、腳背、腳後跟及腳掌。而皮膚由於外傷、發疹或皮膚病變造成角質層連續性的破壞，也會使得藥物如入無人之境而大量進入體內。

化學性促進方法

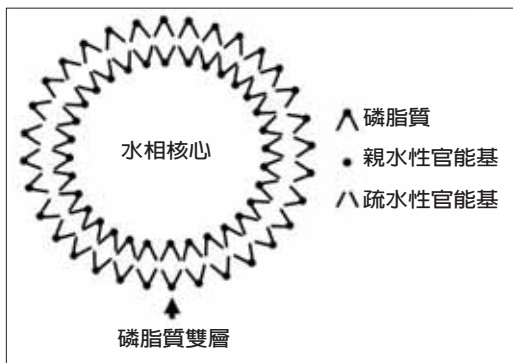
皮膚是人體的第一道防線，它阻止了外界異物及病菌的入侵，因此藥物要進入皮膚應該

不是一件輕而易舉的事。藥物首先必須通過皮膚最外層，由死亡的表皮細胞所緊密堆疊起來的層層關卡—角質層。既然角質層是藥物吸收最大的屏障，因此許多經皮吸收的促進方式都是針對影響角質層或避開角質層而設計的。如何有效改變或去除角質層的障礙，加速藥物的吸收，以及儘量減少不良的反應，一直是許多研究藥物經皮吸收的學者努力的方向。

關於克服經皮吸收的障礙問題，最常見的方法是化學性經皮吸收促進劑的使用。一般而言，化學性經皮吸收促進劑主要是藉由增加藥物在角質層中的溶解度，或提高細胞膜表面脂質雙層結構的流動

性，來達到增加藥物吸收的目的。另外有一些促進劑被歸類為助溶劑，可以增加藥物在載體內的溶解度，進而加強藥物的穿透，這類助溶劑有乙醇、甘油及丙二醇等。

一個理想的化學促進劑必須不具藥理活性及毒性，它的作用要快，而且對皮膚造成的結構改變必須是可回復的，另外它也必須很容易融入載體中。最簡單的促進劑便是水，因為水可以增加角質層含水量進而軟化角質層。美國ALZA 生物科技公司曾推出 Azone[®]，證明它可大量促進藥物的經皮吸收，而其他如脂肪酸、脂肪醇及精油也有相同的效果。在不同的促進方式中，化學促進劑的應用是最常使用的方法，因為容易且可直接加入載體中，價格又不貴，但須注意濃度要拿捏適當，以免無效或反



微脂粒的組成方式，最主要是把磷脂質成分分散在水溶液中形成雙層結構圓粒。

吸收能力的輔助特別有效。這技術是利用分散於水溶液中的磷脂質，會形成具雙層膜結構的中空球體的特性，而將藥物包覆於其內，它的粒子直徑大約是一百至數百奈米，稱為微脂粒或微脂體。由於和角質層的脂質雙層結構性質相似，因此微脂粒很容易與角質層作用，進而攜帶藥物進入皮膚內。一般而言，微脂粒的主要成分是磷脂質，它的主要來源是蛋黃或大豆，也就是平常所稱的卵磷脂。

物理性促進方法

物理性促進方式較化學性方法新，而且是正在發展中的技術，其中有一些還在實驗階段，有一些則已運用在臨床上了。物理性促進方法的優勢在於作用速度快，皮膚結構僅些微改變，皮膚恢復正常狀態的速度也較快。人體內除了有 60% 的水分外，還有很多能導電的電解質和非導電的介質，因此人體實際上是一個複雜的導體，這個原理便是所有利用電學治療的基礎。

電輔助經皮傳遞藥物系統主要是依賴電場的力量，使分子通過皮膚障壁，這是一種主動

在保養品方面，現今常用一種奈米或次微米的包覆技術，這技術是利用分散於水溶液中的磷脂質，會形成具雙層膜結構的中空球體的特性，而將藥物包覆於其內，稱為微脂粒或微脂體。

擴散的方式。一般離子態藥物只能穿透約 1 公厘左右的深度，而無法穿透至較深的組織中，但經直流電刺激後，離子會蓄積在表皮內形成貯藥室，之後滲透進入淋巴和血液。而有學者認為皮膚在電場作用下會形成暫時的微孔，成為離子

而造成皮膚刺激。

另外在保養品方面，現今常用一種奈米或次微米的包覆技術，這方法針對親水性藥物經皮

導入的通道。另外在許多情況下，藥物也可經由毛囊及汗腺的途徑傳遞至體內，這種途徑比直接穿透角質層更為有效。

以電離子輸藥法為例，是以電極及微電源供應器傳輸電流，利用同性相斥、異性相吸的原理，把藥物傳遞至體內的一種物理性方法。但其所選擇的電極與藥物離子必須相互配合，若藥物帶正電荷，則陽極應置放於藥物載體處，陰極則置放於附近的表皮上。對於穿透路徑的研究，根據文獻指出以離子導入，確實可使藥物經由汗腺或毛囊等途徑穿透皮膚。

雖然如此，仍有許多基本問題值得注意。經由電流通過皮膚的強度和作用時間的實驗，發現電流密度的上限是 0.5 毫安培，因此離子導入時所造成的電刺激，對皮膚的損傷也是值得注意的問題。另外還必須考量藥物的穩定性、電化學反應以及皮膚適應性，才能達到最佳效果。由於電化學反應而產生的氧化還原現象，常常使藥物及溶液的理化性質發生變化，因此須選擇合適的電流條件，才可控制藥物的吸收。另文獻顯示大如胰島素的藥物分子，也可用這方法以經皮吸收的途徑投與至全身循環系統中。

電穿孔法目前廣泛使用在細胞培養上，通過細胞膜把基因轉殖入生物體，並應用於傳遞大分子藥物。皮膚穿透的主要機制是瞬間給予一電壓於皮膚上，這時會使皮膚的電阻短暫地降低，藉此使得原本有穿透限制性的藥物得以進入皮膚。這種電脈衝的產生非常迅速而且是可回復的，它可使角質層的障壁暫時改變，脂質雙層上極性通道因而打開，大分子就可經由這途徑進入皮膚內。當電壓終止時，皮膚細胞膜上的滲透性質又會回復到正常狀態。

目前臨床皮膚科美容也有一些促進皮膚吸收藥物的方法，如雷射科技。醫學上曾用雷射直接燒灼氯化腫瘤組織來消滅癌細胞，近年來更用雷射來改變角膜表面的曲度以治療近視。在製藥技術上，以雷射鑽孔可更精確地控制藥



鈔-雅各雷射可以精確地剝離一定厚度的角質層，而達到促進藥物經皮吸收的目的。

物釋放的速率。

雷射在美容醫學上是一項熱門的技術，例如除疤、除刺青、磨皮、除皺、移除色素沉澱等。雷射使用在經皮吸收上，主要是利用不同的能量控制角質層的剝離或移除，它的能量控制有相當大的影響，包括角質層剝離的程度及所伴隨的熱損害。

磨皮技術在早期已成功地使用在除疤上，特別是痘疤。傳統的磨皮技術包含了以刷毛摩擦及鑽石微雕術，但因會產生較劇烈的疼痛感，必須使用局部麻醉劑，並且須具備精準的操作技術，有時在操作的過程中會使血液噴

出。此外，在手術後還要監控是否帶來其他的併發症。

1985年，義大利發展出一種新型的磨皮技術，這種微晶體磨皮技術主要是應用高速噴射氧化鋁（ Al_2O_3 ）晶體沖刷皮膚，藉此刮除皮膚表層的角質細胞，達到機械式去角質刨光的效果，並配合密閉式負壓氣流真空抽吸器控制吸力強度，並由另一管道吸回。微晶體磨皮是一熱門的皮膚回春技術，由於能直接減低皮膚的防禦障壁，可幫助藥物更有效地滲透到皮膚內層，應用範圍包括協助美白藥物的導入皮膚。

研發重點

不僅是藥物的應用，現今大部分的肌膚保養品也是以經皮吸收的機制，達成其改善膚質的目的。藥物經皮吸收技術的發展，已可某種程度地取代口服甚至注射方式的投與途徑，但是目前臨床使用的全身性經皮吸收藥物仍只不過數十種，比率還是偏低。主要的原因是皮膚的障壁性質，造成藥物穿透皮膚的量無法達到治療的有效濃度。另外藥物或載體對皮膚產生的刺激性也需審慎考慮，尤其台灣地處亞熱帶，若貼片黏貼在皮膚上太久，容易造成流汗甚至於過敏，因此經皮吸收劑型的設計仍有很大進步空間。

而在促進方法方面，新興的物理方式有效又安全，但是這類方法由於牽涉到輔助儀器，攜帶不方便及價格昂貴，使得目前應用程度不若化學促進方法普遍。如何降低儀器尺寸並便宜地供應給病患或消費者，也是未來研發的重點。 □



微晶磨皮可利用氧化鋁沖刷角質層，而達到促進藥物經皮吸收的目的。

方嘉佑

長庚大學天然藥物研究所